

УДК: 616.98-053.31-578.27

ПОЄДНАНА АНТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ У ВАГІТНИХ З ВЕРИФІКОВАНИМ ДІАГНОЗОМ ГЕНІТАЛЬНОЇ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

О.В. Грищенко, І.В. Лахно¹, Н.В. Лісіцина, С.О. Пак

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

¹ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

РЕЗЮМЕ

Наведені дані про застосування поєднаної терапії для лікування генітального герпесу у вагітних. Обстежено 52 вагітних жінки з діагностованим герпесом 2 типу. З них 26 отримували Гевіран в комплексі з Імуноглобуліном та Енгистолом (І група), а 26 – тільки Гевіран (ІІ група). Доведено, що найбільш ефективна під час вагітності поєднана терапія генітального герпесу (Гевіран, Імуноглобулін та Енгистол), яка запобігає рецидиву інфекції, внутрішньоутробне інфікування плода і знижує рівень абдомінального родовирішення.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вагітність, генітальний герпес, Гевіран, Імуноглобулін, Енгистол

Завдяки впровадженню до медичної практики новітніх технологій діагностики внутрішньо-утробних інфекцій в останні роки проводиться вивчення ролі вірусів у розвитку запальних захворювань урогенітального тракту, їх вплив на репродуктивну функцію жіночого організму та дія на потомство [3, 5, 6].

На цей час експертами ВООЗ встановлено, що в умовах первинного або вторинного імунodefіциту вагітних одним із найбільш поширених чинників внутрішньоутробного ураження плода є інфікування вірусом простого герпесу 2 типу (ВПГ-2) [7]. За даними роботи провідних акушерських клінік України несприятливий вплив герпетичної інфекції на здоров'я нації є настільки вражаючим, що потребує негайної оптимізації існуючих методів лікування та профілактики [2]. Окрім цього, загострення генітального герпесу або первинний епізод цієї інфекції наприкінці вагітності є вирішальним моментом вибору неприродного методу родовирішення абдомінальним шляхом.

В основі сучасної концепції патогенетичного лікування герпетичної інфекції лежить поєднання антивірусних хімічних препаратів та серотерапії, яка передбачає використання специфічних імуноглобулінів людини [4]. Перелік відомих на сьогодні хіміотерапевтичних препаратів, що володіють доведеною з позицій доказової медицини ефективністю щодо ВПГ-2 інфекції, обмежений. Їм притаманна невисока ефективність, ймовірність утворення резистентних вірусних штамів, висока собівартість лікування. Під час вагітності їх слід застосовувати обережно з урахуванням можливого негативного впливу на плід. Однак наслідки гострої герпетичної атаки на нервову систему плода у вигляді енцефаліту або дитячого церебрального паралічу примушують сподіватися на профіла-

ктичну дію противірусних ліків відносно інфікування ембріона. Слід відзначити, що сучасна стратегія санації урогенітального тракту не має ціллю остаточного одужання матері, а лише спрямована на профілактику інфікування плода.

Концепція процесу нейтралізації інфекційності вірусів антитілами як основного механізму реалізації гуморального імунітету при вірусних інфекціях є науковим обґрунтуванням серотерапії препаратами імуноглобулінів. Віруснейтралізуючі антитіла можуть призводити до зниження кількості циркулюючого в периферичній крові вірусу і наступного зменшення концентрації анти-ВПГ-2 антитіл Ig M та Ig G, що досить часто спостерігається у хворих внаслідок зниження антигенного подразнення. Також суттєвим моментом лікувальної дії препаратів імуноглобулінів є імуномодуючий вплив Ig G [1].

Серотерапія здатна пригнічувати проліферацію В-лімфоцитів та диференціацію трансформованих В-лімфоцитів, майже не впливаючи на зрілі клітини. Ig G здатний впливати на природні клітини-кілери (ПКК), посилювати фагоцитарну активність, активувати систему комплементу за класичним зразком. У випадку ВПГ-2 інфекції імуномодуючий вплив Ig G зумовлений здатністю антитіл зв'язуватися з вірусними антигенами на поверхні інфікованих клітин, що призводить до їх блокування і неможливості розпізнавання Т-клітинами хазяїна. Наслідком цього є зниження Т-клітинної реактивності, що становить важливу ланку патофізіологічного механізму ВПГ-2 інфікування [1, 2, 3].

До цього часу невирішеним є питання про вибір методу профілактики рецидивів герпетичної інфекції [4]. Препарати рекомбінантного інтерферона та індуктори синтезу власного інтерферона не мають впливової дії на

формування протекторного імунітету. На наш погляд, перспективним є застосування антигомотоксичних ліків, які поєднують природний потенціал сировини, високу ефективність та відсутність побічних ефектів.

Метою нашої роботи стало дослідження імунорегулюючої дії на організм поєднання хімічного препарату Гевіран (Polfarma), Імуноглобуліну людини проти вірусу герпесу звичайного 2 типу (ЗАТ Біофарма) та антигомотоксичного лікарського засобу Енгистол (Heel) у вагітних з верифікованим діагнозом генітальної герпетичної інфекції.

Робота була виконана в межах національної програми "Репродуктивне здоров'я населення України 2001-2005".

Імуноферментного методу та полімеразної ланцюгової реакції) свідчила присутність антитіл класу Ig M та підвищений рівень ДНК ВПГ-2 в периферичній крові, високий рівень антитіл класу Ig G або його підвищення в 2 і більше разів з інтервалом у 1-2 тижні.

У залежності від методу лікування пацієнтки були розподілені на 2 клінічні групи по 26 жінок в кожній. До I групи (основної) увійшли вагітні, які отримували комбіновану протівірусну терапію (Гевіран по 200 мг 4 рази на добу курсом 7 днів у поєднанні з Імуноглобуліном по 1,5 мл 1 раз на 3 дні курсом 6 ін'єкцій та таблетованим прийомом Енгистола тричі на день сублінгвально протягом 14 днів). II група (порівняння) була представлена жінками, що приймали лише Гевіран за наведеною схемою. III групу (контрольну) сформовано із 26 практично здорових вагітних з фізіологічним перебігом гестаційного процесу.

Дослідження імунного статусу проводилося до і після лікування шляхом визначення в периферичній крові наступних показників. Клітинну ланку імунітету досліджували за допомогою непрямого імунофлюоресцентного тесту з використанням моноклональних антитіл (МАТ) (Сорбент-ЛТД, Росія) до фе-

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим наглядом знаходилося 52 пацієнтки у віковій категорії 18-35 років, строк вагітності яких відповідав II-III триместрам. Діагноз ВПГ-2 інфекції визначався на основі клінічних даних та лабораторного дослідження. Клінічне обстеження спиралося на суб'єктивні відчуття пацієнтки (печія, свербіння та болючість в області зовнішніх статевих органів) та об'єктивний статус (наявність специфічного висипу, набряку та гіперемії шкіри і слизових оболонок геніталій, уретри, шийки матки). Лабораторне обстеження включало серологічні та вірусспецифічні дослідження маркерів ВПГ-2. Про наявність активної форми генітальної герпетичної інфекції в організмі вагітної (за даними нотилових маркерів популяцій і субпопуляцій Т-, В-клітин (СД3, СД4, СД8, СД20 і СД16). Для характеристики гуморальної ланки імунітету в сироватці крові визначали вміст Ig класів А, М, G. Рівень імуноглобулінів досліджували за допомогою тест-системи «А-8612. Ig А, Ig М, Ig G- ИФА-БЕСТ-стрип» (Росія) твердофазним методом імуноферментного аналізу з використанням МАТ. Титр СЗ-компоненти комплементу визначали при 100% гемолізі еритроцитів барана за методом Л.С. Резнікова. Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою програм Stat Graf та Excel XP (середнє – М, похибка – m) на персональному комп'ютері AMD PS/AT 2500.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Вагітні, що становили групи обстеження, суттєво не відрізнялися за віком, паритетом, характером екстрагенітальних та гінекологічних захворювань, акушерських ускладнень. За результатами проведеного імунологічного обстеження встановлено, що пацієнтки, інфіковані ВПГ-2, мали знижений вміст Т-лімфоцитів (СД3) і Т-хелперів (СД4) та підвищений вміст ПКК (СД16) у порівнянні з показниками практично здорових жінок контрольної групи (табл. 1).

Таблиця 1

Клітинна ланка імунітету у вагітних до лікування (М±m)

Імунологічні показники	Клінічні групи		
	I (основна група)	II (група порівняння)	III (контрольна група)
СД3	61,8±3,7%*	64,6±4,5%	68,6±4,3%
СД4	36,7±3,2%*	36,0±2,7%*	41,6±3,3%
СД8	28,3±3,7%	30,8±3,4%	30,2±2,4%
СД16	19,2±2,7%*	20,6±3,0%*	13,7±1,8%
СД20	12,9±2,5%	10,9±3,1%	12,8±2,7%

* - достовірність різниці (p<0,05) по відношенню до показників контрольної групи

По закінченню лікування у вагітних основної групи (застосовувалася комбінована терапія) спостерігалася нормалізація кількості Т-лімфоцитів (СД3), Т-хелперів (СД4) та ПКК (СД16). У пацієнток, які становили гру-

пу порівняння також спостерігалася тенденція до нормалізації кількості Т-лімфоцитів (СД3) і ПКК (СД16), але вміст Т-хелперів (СД4) залишався зниженим (табл. 2).

Клітинна ланка імунітету у вагітних після лікування (M±m)

Імунологічні показники	Клінічні групи		
	I (основна група)	II (група порівняння)	III (контрольна група)
CD3	68,6±3,3%	67,3±4,1%	68,6±4,3%
CD4	38,7±3,2%	36,2±2,4%	41,6±3,3%
CD8	29,4±3,4%	31,3±3,2%	30,2±2,4%
CD16	14,3±2,5%	15,5±2,0%	13,7±1,8%
CD20	12,5±2,9%	11,3±3,1%	12,8±2,7%

* - достовірність різниці ($p < 0,05$) по відношенню до показників контрольної групи

Аналізуючи результати вмісту Ig G та Ig M, отримані до і по закінченню лікування, ми помітили, що суттєвої достовірної різниці показників щодо Ig G не виявлено. Отримані дані свідчать про деяке зниження концентрації Ig M в сироватці крові пацієнток I та II груп. Рівень Ig A також, попри незначне підвищення у вагітних I групи, залишався незмінним. Суттєвих кількісних та якісних змін C3 компонента комплементу в крові обстежених жінок у процесі дослідження нами не виявлено.

Після проведення курсу поєднаного лікування (I група) звертало на себе увагу достовірне зменшення середнього перебігу клінічного епізоду на 1,1 дня у порівнянні за результатами монотерапії Гевіраном (II група) ($p < 0,05$). Час загоєння уражень шкіри та слизових оболонок, інтенсивність та перебіг болю та/або дискомфорту також були значно меншими у пацієнток основної групи.

Лікування дало змогу коригувати ознаки плацентарної дисфункції та зменшити симптоматику загрози переривання вагітності. Випадків реінфекції ВПГ-2 у вагітних основної групи не було на відміну від 4 випадків (15,4%) появи клінічних ознак ураження ВПГ-2 у пацієнток групи порівняння. У обстежених в роботі жінок I та II клінічних груп вагітність закінчилася терміновими пологами. Середня вага новонароджених була 3270 ± 203 г, а оцінка за Апгар – $7,9 \pm 0,1$. Шляхом кесарева розтину було розроджено у групі порівняння 9 пацієнток (34,6%), а в

основній групі – 5 вагітних (19,2%). На тлі лікування запропонованим методом комплексної терапії не було зареєстровано жодного випадку ознак внутрішньоутробної вродженої інфекції у новонароджених в основній групі, а у групі порівняння таких спостережень було 5 (19,2 %).

ВИСНОВКИ

1. Результати дослідження свідчать про скорочення тривалості перебігу генітальної герпетичної інфекції, швидке зменшення суб'єктивних та об'єктивних симптомів ураження на тлі запропонованої поєднаної противірусної терапії.
2. Комплексне використання Гевірану, імуноглобуліну та енгістолу запобігає рецидивам генітального герпесу під час вагітності, попереджає внутрішньоутробне інфікування плода.
3. Відсутність загострення герпетичної інфекції 2 типу наприкінці вагітності під впливом запропонованого комплексного лікування сприяє зниженню частоти абдомінального родовирішення.

Перспективою подальших досліджень ефективності хіміотерапевтичних та імунотропних методів лікування вірусних інфекцій під час вагітності є створення чіткої і послідовної програми дій з профілактики епізодів загострення, лікування та реабілітації жінок, які мають хронічні вірусні захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Данченко О.В., Гуртовой Б.Л., Зайдиева З.С., и др. // Материалы IV Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». - М., - 1997. - С. 217.
2. Писарева С.П., Толкач С.М., Нетреба Н.И., и др. // Здоровье женщины. - 2004. - №2(18). - С. 9-15.
3. Хахалин Л.Н. // Consilium medicum. - 1999. - Т. 1(1). - С. 5-17.
4. Braig S., Chanzy B. // Gynecol. Obstet. Fertil. - 2002. - №30(9). - P. 717-722.
5. Mladina N., Mehikis S., Pasic A. // Med. Arh. - 2000. - №54(5-6). - P. 273-276.
6. Wilkinson D., Barton S., Cowan F. // Rev. Med. Virol. - 2000. - №10(3). - P. 141-144.
7. World Health Organization. Prevention and control of herpesvirus diseases. Part I. Clinical and laboratory diagnosis and chemotherapy. A WHO meeting // Bull. WHO. - 2002. - Т.63(2). - P. 185-201.

КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ВЕРИФИЦИРОВАННЫМ ДИАГНОЗОМ

ГЕНИТАЛЬНОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

О.В. Грищенко, И.В. Лахно¹, Н.В. Лисицина, С.А. Пак

Харьковская медицинская академия последиplomного образования, Украина

¹Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

РЕЗЮМЕ

Приведены данные об использовании комбинированной терапии для лечения генитального герпеса у беременных. Обследовано 52 беременные женщины с диагностированным герпесом 2 типа. Из них 26 получали Гевиран в комплексе с Иммуноглобулином и Энгистолом (I группа), а 26 – только Гевиран (II группа). Доказано, что наиболее эффективна во время беременности комбинированная терапия генитального герпеса (Гевиран, Иммуноглобулин и Энгистол), которая предотвращает рецидивы инфекции, внутриутробное инфицирование плода и снижает уровень абдоминального родоразрешения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность, генитальный герпес, Гевиран, иммуноглобулин, Энгистол

THE COMBINED ANTIVIRAL THERAPY AT PREGNANT WOMEN WITH VERIFIED DIAGNOSIS OF GENITAL HERPETIC INFECTIONS

O.V. Grishchenko, I.V. Lakhno¹, N.V. Lisitsina, S.A. Pak

Kharkov medical academy of postgraduate education, Ukraine

¹V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

The data of the combined antiviral therapy application for the treatment of genital herpes at pregnant women are presented. Totally 52 pregnant women with the diagnosed herpes of 2 types were investigated. 26 of them received Geviran in a complex with Immunoglobulin and Engistol (I group), and 26 – only Geviran (II group). It was shown that the combined therapy of genital herpes (Geviran with Immunoglobulin and Engistol) application was more effective than antiviral monotherapy. The proposed method of treatment had expelled recurrent episodes of infection, intrauterine fetal infections and decreased abdominal delivery rate.

KEY WORDS: pregnancy, genital herpes, Geviran, Immunoglobulin, Engistol